


PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷: G01N 33/15	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/13012 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. März 2000 (09.03.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/05980 (22) Internationales Anmeldedatum: 14. August 1999 (14.08.99) (30) Prioritätsdaten: 198 39 398.9 29. August 1998 (29.08.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): AVEN- TIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningsstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LOOS, Petra [DE/DE]; Hat- tersheimer Strasse 14, D-65779 Kelkheim (DE). HORLE, Brigitte [DE/DE]; Westenberger Strasse 46, D-65931 Frank- furt am Main (DE). MERKEL, Rüdiger [DE/DE]; Mar- garethen Strasse 15, D-Hochheim (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i>	

(54) Title: MINI-BASKET FOR ANALYZING ACTIVE SUBSTANCE RELEASE FROM A MEDICAMENT FORM

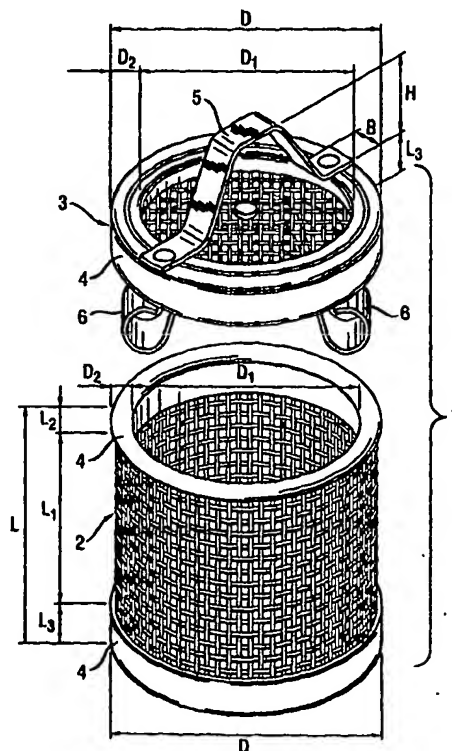
(54) Bezeichnung: MINI-BASKET ZUR UNTERSUCHUNG DER WIRKSTOFFFREISETZUNG AUS EINER ARZNEIFORM

(57) Abstract

Disclosed is a device for in vitro active substance release from a solid medicament form, consisting of a mini-basket with a bottom and a top part, wherein the bottom part (mini-basket) and the top part (lid) of the mini-basket are made of a screen fabric and the top part (lid) has a handle on the outer side. The bottom part (mini-basket) is connected to the top part (lid) by one or more fixing clips. The invention can be used in a paddle agitator and/or a continuous flow cell. Also disclosed are methods for in vitro active substance release from a solid medicament form by testing in an acid release medium and subsequently by increasing pH.

(57) Zusammenfassung

Es ist eine Vorrichtung zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer festen Arzneiform beschrieben, die aus einem Mini-Basket mit einem unteren Teil und einem oberen Teil besteht, wobei der untere Teil (Körbchen) und der obere Teil (Deckel) des Mini-Baskets aus Drahtgewebe sind und der obere Teil (Deckel) an der Außenseite einen Griff aufweist. Der untere Teil (Körbchen) ist über eine oder mehrere Befestigungsklammern mit dem oberen Teil (Deckel) verbunden. Die Vorrichtung findet in einer Blattrührer-Apparatur und/oder einer Durchflußzelle Verwendung. Ebenfalls beschrieben sind Verfahren zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer festen Arzneiform durch Prüfung in saurem Freisetzungsmedium und anschließend bei höherem pH.



BEST AVAILABLE COPY

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Beschreibung

Mini-Basket zur Untersuchung der Wirkstofffreisetzung aus einer Arzneiform

- 5 Im Folgenden wird eine Vorrichtung zur Untersuchung der in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer festen Arzneiform bestehend aus einem neuen Mini-Basket und deren Verwendung beschrieben.

- Während der Entwicklung einer Arzneiform werden Qualität, Wirksamkeit und
- 10 Unbedenklichkeit des Arzneimittels u.a. durch in vivo und in vitro Untersuchungen geprüft. Dabei kommt den in vitro Untersuchungen besondere Bedeutung zu, da sie oftmals in der Lage sind, kleinere Veränderungen der Arzneiform, die Auswirkungen auf die Wirksamkeit bzw. Unbedenklichkeit (und damit auf die Arzneimittelsicherheit) haben können, aufzuzeigen. Durch in vitro Freisetzungsuntersuchungen kann die
- 15 galenische Formulierung unter Reduktion aufwendiger kosten- und zeitintensiver in vivo Studien optimiert und die Qualität der hergestellten Chargen während der Entwicklung, der Lagerung und der Produktion kontrolliert werden (Kommentar zum DAB 1996, V.5.4. Wirkstofffreisetzung aus festen oralen Arzneiformen, Govi-Verlag, Herausgeber Hartke, Hartke, Mutschler, Rücker, Wichtl). Ein Vergleich der
- 20 erhaltenen in vitro Daten mit in vivo Studien kann zu einer Reduktion der Prüfungen an Menschen bzw. Tieren führen, da Rückschlüsse auf das in vivo Verhalten bei späteren Mustern möglich sind.

- Eine wesentliche Voraussetzung für die Wirkstoffresorption und damit für die
- 25 Bioverfügbarkeit ist die Wirkstofffreisetzung aus der Arzneiform (Kommentar zum DAB 1996, V.5.4. Wirkstofffreisetzung aus festen oralen Arzneiformen, Govi-Verlag, Herausgeber Hartke, Hartke, Mutschler, Rücker, Wichtl). Die Arzneibücher beschreiben zu diesem Zweck einige offizielle in vitro
- Freisetzungsuntersuchungsmethoden mit den dazugehörigen bekannten
- 30 Apparaturen. So wird zur Bestimmung der Freisetzung von Wirkstoffen aus festen Arzneiformen - wie Tabletten, Kapseln, Pellets, oder Zäpfchen - die Blattrührer-, Drehkörbchen- oder Durchflußzellen-Apparatur verwendet. Erstere sind

geschlossene Systeme, bei denen sich die zu prüfende Arzneiform entweder in dem zur Apparatur gehörenden zylindrischen Gefäß oder im Drehkorbchen selbst befindet und der Blattrührer bzw. das Drehkorbchen der Agitation dienen. Die

- 5 Durchflußzellen-Apparatur kann als geschlossenes (Rückfuhr des Freisetzungsmediums) oder offenes System (Zufuhr frischen Freisetzungsmediums) verwendet werden. Zu festgelegten Zeitpunkten wird Prüfflüssigkeit entnommen und der darin gelöste Arzneistoff bestimmt. Diese genannten Apparaturen, Blattrührer-Apparatur, Drehkorbchen-Apparatur und Durchflußzelle, sind aus dem Europäischen Arzneibuch 1997, Govi-Verlag, Seiten 136 bis 139 oder auch aus dem
- 10 Amerikanischen Arzneibuch, The United States Pharmacopoeial Convention Inc., Twinbrook Parkway, Rockville, MD, Seiten 1791 bis 1799 (USP 23/NF 18) bekannt.

- Arzneiformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung sind überzogene oder
- 15 nichtüberzogene Arzneiformen, bei denen die Freisetzungsgeschwindigkeit oder der Ort der Freisetzung gezielt verändert wird. Daneben gibt es noch magensaft-resistente Arzneiformen, die im Magensaft beständig sind und den Wirkstoff im Darmsaft freisetzen. Sofern der Wirkstoff im Freisetzungsmedium gut löslich ist, können diese Arzneiformen mit den zuvor erwähnten Apparaturen (Blattrührer- und
- 20 Drehkorbchen-Apparatur) nach entsprechendem Validierungsaufwand geprüft werden. Eventuell wird dabei auch die Durchflußzelle zu Hilfe genommen, besonders wenn Profile der Freisetzung aufgenommen werden sollen. Die sogenannten Sink-Bedingungen sollten während des Versuches eingehalten werden, d.h. die Konzentration des zu prüfenden Wirkstoffs im Freisetzungsmedium
- 25 sollte 30% der Sättigungskonzentration nicht überschreiten.

- Die Untersuchung der in vitro Wirkstofffreisetzung von Arzneiformen mit im Freisetzungsmedium schwerlöslichen Arzneistoffen kann im Gegensatz zu den vorherigen Ausführungen in der bekannten Blattrührer- und Drehkorbchen-Apparatur
- 30 problematisch werden, da aufgrund des begrenzten Volumens die Freisetzung von der Löslichkeit des Wirkstoffs gesteuert sein kann und nicht von der Freigabe aus der Arzneiform. Abhilfe kann in diesem Fall die bekannte Durchflußzelle (als offenes

System) schaffen, die kontinuierlich frisches Freisetzungsmedium nachführt. Sofern die den schwerlöslichen Wirkstoff enthaltene Arzneiform nicht magensaft-resistent überzogen ist, ist die Verwendung der Durchflußzelle eine elegante Methode, um

5 Freisetzungsprofile von Arzneiformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung aufzuzeigen. Magensaft-resistent überzogene Arzneiformen müssen allerdings vor der eigentlichen Prüfung auf Wirkstofffreisetzung auf die Integrität des Überzuges geprüft werden, d.h. vorgeschaltet ist ein Untersuchungsschritt in einem sauren Freisetzungsmedium. Soll die Untersuchung mit der Durchflußzelle erfolgen, kann

10 innerhalb der ersten gesammelten Fraktionen ein pH-Gefälle entstehen, das die Ergebnisse verfälschen kann.

Bei einer magensaft-resistenten Arzneiform kann es sich z.B. um eine Kapsel handeln, die den Wirkstoff eingeschlossen in sogenannten Pellets enthält. Diese

15 Pellets können magensaft-resistent überzogen sein, d.h. sie sollen den Wirkstoff erst bei höheren pH-Werten freisetzen, wie sie während der Passage durch den Darmtrakt vorliegen. In der Konsequenz sind diese Pellets bei ansteigenden pH-Werten immer weniger stabil, d.h. sie setzen den Wirkstoff in Freisetzungsmedien mit höheren pH-Werten relativ schnell frei. Eine Diskriminierungsfähigkeit zwischen

20 kleineren Formulierungsunterschieden kann unter Umständen nicht mehr möglich sein. Ist gleichzeitig der Wirkstoff in Medien mit niedrigeren pH-Werten nur schwer löslich, weist in diesem Fall das Ergebnis nicht auf die Freisetzung aus der Arzneiform hin, sondern ist gesteuert durch die Löslichkeit des Wirkstoffs. Ein Freisetzungsmedium mit hohem pH-Wert kann dieses zwar umgehen, kann aber

25 aufgrund der zuvor geschilderten Schwierigkeit (geringe Diskriminierungsfähigkeit) nicht verwendet werden.

Ein Freisetzungsmedium mit mittlerem pH-Wert, angewendet in der bekannten Durchflußzellen-Apparatur, kann einerseits zwischen unterschiedlichen

30 Formulierungen diskriminieren, andererseits auch durch Zufuhr frischen Mediums unter Umgehung der Löslichkeitsproblematik eine Freisetzungsuntersuchung ermöglichen. Aus DE 29 42 129 A1 ist ein Verfahren bekannt, bei dem die

Auflösekammern von mindestens zwei Durchflußzellen miteinander verbunden sind. Damit soll erreicht werden, daß ein gesteuerter Übertritt von Auflösemedium mit Arzneistoffpartikeln oder Arzneiformen von einer Zelle zur nächsten möglich ist. Als Schwierigkeit erweist sich in diesem speziellen Fall allerdings die Untersuchung der Magensaftresistenz. Aufgrund des pH-Gefälles in der ersten basischen Fraktion nach zuvor erfolgter Durchführung mit einem sauren Medium (saure Restflüssigkeit befindet sich zwangsweise noch im Schlauchsystem der Apparatur) fällt der Wirkstoff aus und kann nicht vollständig analysiert werden.

10

Ziel der Erfindung ist es daher, eine Vorrichtung zur Untersuchung der in vitro Wirkstofffreisetzung zu entwickeln, mit der diese Nachteile ausgeräumt werden.

15

Gegenstand der Erfindung ist eine Vorrichtung zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer festen Arzneiform bestehend aus einem Mini-Basket, dadurch gekennzeichnet, daß der untere Teil (Körbchen) und der obere Teil (Deckel) des Mini-Baskets aus Drahtgewebe bestehen und der obere Teil (Deckel) an der Außenseite einen Griff aufweist.

20

Es werden feste Arzneiformen, wie z.B. Tabletten, Kapseln, Pellets, Zäpfchen, oder bevorzugt magensaft-resistente Arzneiformen der Untersuchung unterworfen. Der Deckel wird auf der Innenseite durch eine oder mehrere, bevorzugt eine bis drei, besonders bevorzugt eine Befestigungsklammer oder andere Vorrichtungen formschlüssig auf der Oberseite des Körbchens festgehalten, u.a. damit das Mini-

25

Basket bündig in die bekannten Durchflußzellen (Typ A und Typ B (siehe Europäisches Arzneibuch 1997, Govi-Verlag, Seiten 136 - 139 bzw. auch andere Arzneibücher) eingepaßt werden kann. Die Befestigungsklammer ist z.B. auf der Innenseite des Deckels mittig angebracht, z.B. angeschweißt, ohne das Drahtgewebe zu verkleinern. Auch andere Befestigungsklammern aus Metall sind

30

möglich, beispielsweise am Rand des Deckels angebracht oder Befestigungsklammern ohne Mittelstück. Das Körbchen aus verschweißtem Drahtgewebe ist zu einem Zylinder geformt, dessen Ober- und Unterkante von

5 einem schmalen Metallband umschlossen sind. Das Drahtgewebe, das z.B. aus rostfreiem Stahl besteht, kann – je nach Prüfflüssigkeit – auch mit einem geeigneten Material (z.B. Gold) beschichtet sein, um zu gewährleisten, daß diese Teile nicht mit der zu testenden Zubereitung oder der Prüfflüssigkeit reagieren oder das Verhalten beeinflussen. Die Ausrichtung des Drahtgewebes ist beliebig, d.h. vertikal/horizontal oder auch diagonal, bevorzugt jedoch vertikal/horizontal.

Die Abmaße des Mini-Baskets können je nach der gewählten in vitro

10 Freisetzungsuntersuchung variieren. Nachfolgende Angaben entsprechen ungefähren Werten. Die Höhe ist generell frei wählbar, je nach Durchflußzelle beträgt die max. Höhe des Mini-Baskets 35 bzw. 50 mm. So kommen beispielsweise in Frage Körbchen mit einer Höhe von L (Gesamthöhe) = 10 mm bis 40 mm, bevorzugt = 20 mm, L₁ (Höhe des Drahtgewebes) bevorzugt = 16 mm, L₂ (Höhe des

15 Metallbandes oben) bevorzugt = 1 mm, L₃ (Höhe des Metallbandes unten) bevorzugt = 3 mm und einem Durchmesser von D (Gesamtdurchmesser des Bodens) = 11,5 mm bis 22,6 mm, bevorzugt 11,9 mm (Durchflußzelle Typ B) und 22,5 mm (Durchflußzelle Typ A), besonders bevorzugt = 22,5 mm (d.h. bündig entsprechend dem Durchmesser der gewählten Durchflußzelle), D₁ (Durchmesser des

20 Drahtgewebes) bevorzugt = 16,5 mm, D₂ (Durchmesser/Breite des Metallbandes) bevorzugt = 3 mm, ferner Deckel deren Durchmesser dem des Körbchens und deren Höhe der Breite des Metallbandes L₃ (Höhe des Metallbandes) bevorzugt = 3 mm entspricht. Die Größe und das Material des Griffs kann verschieden sein, steht jedoch im Einklang mit der/dem des Mini-Baskets. Die Art des Griffs ist so

25 ausgestaltet, daß das Mini-Basket leicht aus der in vitro Wirkstofffreisetzungsvorrichtung herausgehoben werden kann. Beispielsweise kommen Bügel, Henkel, Knopf, Stab oder Öse in Frage, aber auch eine Kombination Stab – Öse ist denkbar, bevorzugt ist jedoch der Bügel. Die Befestigung des Griffs am Deckel, mittig oder auch am Deckelrand (Metallband), sollte möglichst ohne

30 Verkleinerung der Drahtgewebefläche erfolgen. Der Griff kann beispielsweise am

Deckel angeschweißt, angeschraubt oder angenietet sein, wobei letztere Befestigungsformen auch die Befestigungsklammer mit einbeziehen kann.

- 5 Ein Ausführungsbeispiel der Erfindung ist in Figur 1 dargestellt und wird im folgenden näher beschrieben:

Das Mini-Basket (1), dessen Abmaße bevorzugt so gewählt sind (siehe vorletzter Absatz), daß es je nach zu verwendender in vitro Freisetzungsuntersuchung in die
10 entsprechenden Apparaturen (z.B. Blattrührer-Apparatur und/oder Durchflußzellen Typ A oder Typ B) bündig eingebracht werden kann, besteht aus einem unteren Teil (Körbchen) (2) und aus einem oberen Teil (Deckel) (3), deren Abmessungen durch die gewählte(n) in vitro Freisetzungsmethode(n) und der/die damit verbundene(n) Größe(n) der Apparaturen bestimmt sind. Das Körbchen (2) ist aus verschweißtem
15 Drahtgewebe und zylinderförmig ausgebildet. Die Drahtstärke des Drahtgewebes (d) kann beispielsweise 0,1 bis 0,3 mm, bevorzugt 0,2 bis 0,3 mm und besonders bevorzugt 0,254 mm betragen. Die lichte Maschenweite ist in Abhängigkeit von der zu untersuchenden Arzneiform von 0,1 mm bis zum Durchmesser der zu
untersuchenden Partikel wählbar, bevorzugt 0,2 bis 1 mm, besonders bevorzugt
20 0,55 mm. Ober- und Unterkante des Körbchens (2) und die Kante des Deckels (3) sowie die Ränder der Bodenplatte des Körbchens und der Oberseite des Deckels sind von einem schmalen Metallband (4), vorzugsweise aus demselben Material wie das Drahtgewebe, umschlossen. Der Rand des Deckels (3) schließt mit dem oberen Rand des Körbchens (2) bündig ab. Zusätzlich werden Deckel (3) und Körbchen (2)
25 durch eine Befestigungsklammer (6), die u.a. die Breite des Metallbandes haben kann, formschlüssig zusammengehalten, ohne daß diese das Drahtgewebe verkleinern. Der Deckel (3) ist mit einem Bügel (5) aus demselben Material versehen. Der Bügel dient zum Herausheben des Mini-Baskets aus der in vitro Wirkstofffreisetzungsvorrichtung. Die Maße des am Deckel befestigten Bügels oder
30 auch der anderen Griffe können beliebig variieren, bevorzugt ist im Fall des Bügels eine Höhe von 4 mm und eine Breite von 2 mm.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer festen Arzneiform (z.B. Tabletten, Kapseln, Pellets), bevorzugt magensaft-resistenter Pellets, durch Prüfung in saurem Freisetzungsmedium und anschließend bei höherem pH, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein die feste Arzneiform enthaltendes Mini-Basket, wie oben beschrieben, in ein Gefäß einer bekannten Blattrührer-Apparatur gibt und im sauren Freisetzungsmedium auf Integrität des Überzugs prüft und anschließend das Mini-Basket mit Hilfe des sich am Deckel befindlichen Griffs aus dem Gefäß der bekannten Blattrührer-Apparatur hebt, in eine bekannte Durchflußzelle einbringt und die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Arzneiform bei höherem pH testet. Das Körbchen ist so konstruiert, daß es bündig in die Zelle paßt und das Prüfmedium durch die Maschen strömen kann.

Eine weitere Ausgestaltung des Mini-Baskets unterscheidet sich durch einen auf die Abmessungen des Körbchens modifizierten oberen Teil (Deckel) in Form einer Platte, an die ein Stab befestigt (z.B. angeschweißt) ist und die ein oder mehrere, bevorzugt ein bis drei Befestigungsklammern besitzt, die das Körbchen festhalten und eine Rotation konzentrisch zur Achse des Mini-Baskets ermöglichen, vergleichbar der im Europäischen Arzneibuch 1997, Govi-Verlag, Seite 137 beschriebenen Drehkörbchen-Apparatur. Dabei entspricht das neuartige Mini-Basket mit Ausnahme des Deckels der zuvor angegebenen Beschreibung. Ein Betrieb ähnlich der bekannten Drehkörbchen-Apparatur ist damit möglich.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer festen Arzneiform durch Prüfung in saurem Freisetzungsmedium und anschließend bei höherem pH, dadurch gekennzeichnet, daß man ein die feste Arzneiform enthaltendes Mini-Basket mit Stab, wie im letzten Absatz beschrieben, in ein Gefäß einer bekannten Drehkörbchen-Apparatur gibt und im sauren Freisetzungsmedium auf Integrität des Überzugs prüft und anschließend das Mini-Basket aus dem Gefäß der Drehkörbchen-Apparatur hebt, den Deckel in Form einer Platte mit Stab durch einen entsprechenden Drahtgewebe-Deckel mit Griff, wie oben beschrieben, ersetzt, mit Hilfe des Griffs in eine bekannte Durchflußzelle einbringt

und die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Arzneiform bei höherem pH testet. Somit ist es möglich, daß die zu untersuchende Arzneiform ebenfalls in der Drehkörbchen-Apparatur und anschließend in der Durchflußzelle zu untersuchen.

5

Unter Verwendung des Mini-Baskets können also die Vorteile unterschiedlicher Systeme zur Prüfung der in vitro Wirkstofffreisetzung aus komplizierteren festen oralen Arzneiformen genutzt werden. In einem Analysengang kann die Wirkstofffreisetzung durchgeführt werden, deren Ergebnisse die

10 Arzneimittelsicherheit erhöhen kann.

Patentansprüche:

1. Vorrichtung zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer festen Arzneiform bestehend aus einem Mini-Basket mit einem unteren Teil und einem oberen Teil, wobei der untere Teil (Körbchen) und der obere Teil (Deckel) des Mini-Baskets aus Drahtgewebe bestehen und der obere Teil (Deckel) an der Außenseite einen Griff aufweist.
5
2. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der untere Teil (Körbchen) über eine oder mehrere Befestigungsklammern mit dem oberen Teil (Deckel) verbunden ist.
10
3. Vorrichtung gemäß den Ansprüchen 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß der untere Teil (Körbchen) über eine Befestigungsklammer mit dem oberen Teil (Deckel) verbunden ist.
15
4. Vorrichtung gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Entnahmevorrichtung ein Bügel ist.
- 20 5. Verwendung einer Vorrichtung gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 in einer Blattrührer-Apparatur und/oder Durchflußzelle.
6. Verfahren zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer festen Arzneiform durch Prüfung in saurem Freisetzungsmedium und anschließend bei höherem pH, dadurch gekennzeichnet, daß man ein die feste Arzneiform enthaltenes Mini-Basket der Ansprüche 1 bis 4 in ein Gefäß einer bekannten Blattrührer-Apparatur gibt und im sauren Freisetzungsmedium auf Integrität des Überzugs prüft und anschließend das Mini-Basket mit Hilfe des sich am Deckel befindlichen Griffs aus dem Gefäß der bekannten Blattrührer-Apparatur hebt, in eine bekannte Durchflußzelle einbringt und die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Arzneiform bei höherem pH testet.
25
30

7. Verfahren zur in vitro Wirkstofffreisetzung aus einer festen Arzneiform durch Prüfung in saurem Freisetzungsmedium und anschließend bei höherem pH, dadurch gekennzeichnet, daß man ein die feste Arzneiform enthaltenes Mini-Basket bestehend aus einem unteren Teil (Körbchen) aus Drahtgewebe und einem oberen Teil (Deckel) in Form einer Platte, an die ein Stab befestigt ist und die ein oder mehrere Befestigungsklammern besitzt, die das Körbchen und den Deckel formschlüssig zusammenhalten und eine Rotation konzentrisch zur Achse des Mini-Baskets ermöglichen, in ein Gefäß einer bekannten Drehkörbchen-Apparatur gibt und im sauren Freisetzungsmedium auf Integrität des Überzugs prüft und anschließend das Mini-Basket aus dem Gefäß der Drehkörbchen-Apparatur hebt, den Deckel in Form einer Platte durch einen entsprechenden Drahtgewebe-Deckel mit Griff ersetzt, in eine bekannte Durchflußzelle einbringt und die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Arzneiform bei höherem pH testet.

1 / 1

BEST AVAILABLE COPY

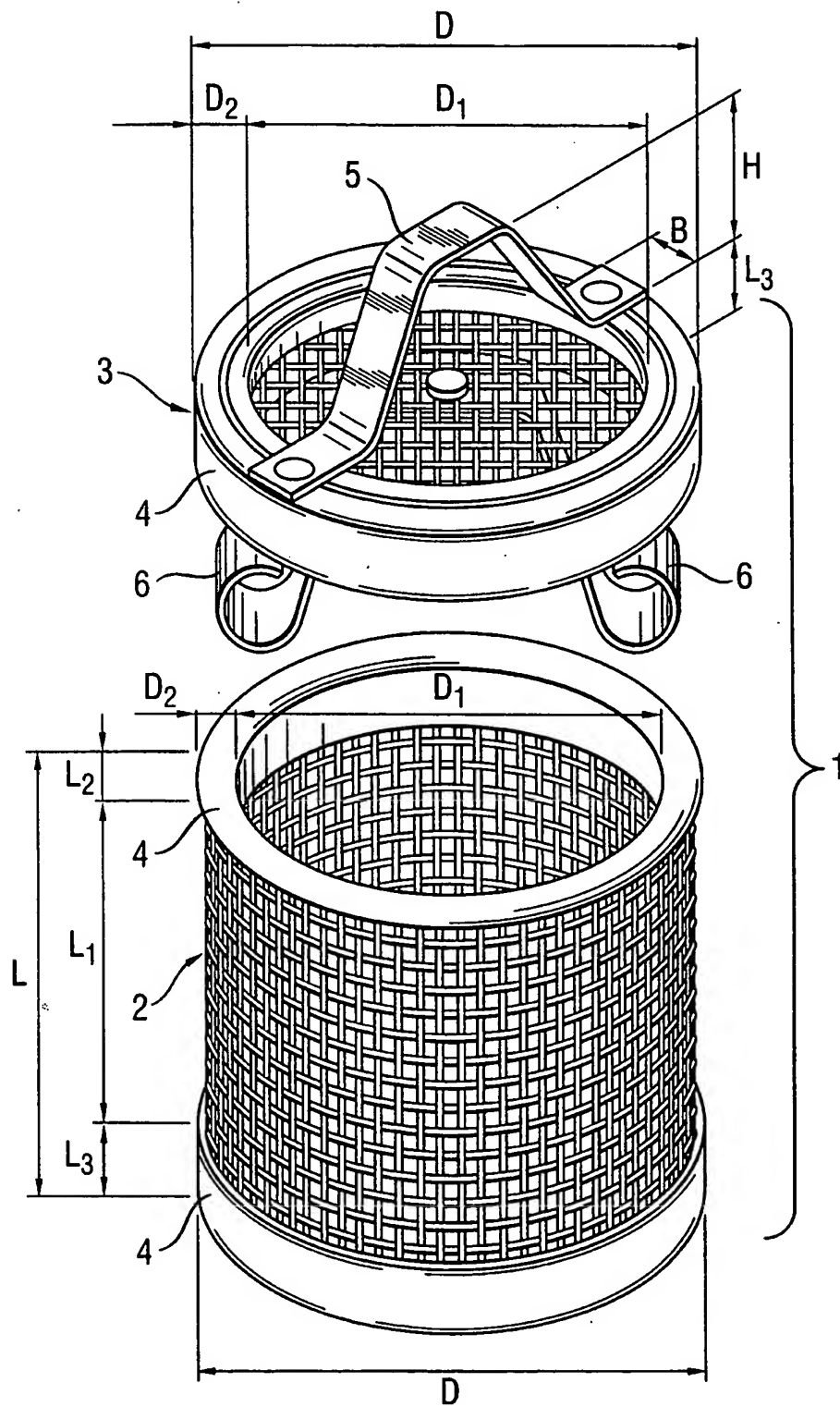


Fig. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No

PCT/EP 99/05980

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 G01N33/15

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 856 909 A (MEHTA GUNVANT N ET AL) 15 August 1989 (1989-08-15)	1-3
A	column 4, line 37 -column 6, line 40; figures	4-7
A	GB 2 136 123 A (NOORMOHAMMADI AKBAR;BECKETT ARNOLD HEYWORTH; GREEVES GRAHAME KENNETH;) 12 September 1984 (1984-09-12) page 1, line 45 -page 2, line 44; figures	1-7
A	US 5 011 662 A (NOORMOHAMMADI AKBAR ET AL) 30 April 1991 (1991-04-30) column 2, line 24 -column 4, line 31; figures	1-7
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 February 2000

Date of mailing of the international search report

08/02/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int ional Application No
PCT/EP 99/05980

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 37 15 961 A (PHARMA TEST APPARATEBAU GMBH) 24 November 1988 (1988-11-24) the whole document ---	1-7
A	US 3 802 272 A (BISCHOFF D ET AL) 9 April 1974 (1974-04-09) column 1, line 44 -column 6, line 35; figures ---	1-7
A	FR 2 160 193 A (THE UPJOHN COMPANY) 22 June 1973 (1973-06-22) the whole document -----	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/05980

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4856909 A	15-08-1989	NONE	
GB 2136123 A	12-09-1984	AT 40748 T	15-02-1989
		EP 0121345 A	10-10-1984
		JP 59200961 A	14-11-1984
		JP 59196462 A	07-11-1984
		US 5011662 A	30-04-1991
US 5011662 A	30-04-1991	AT 40748 T	15-02-1989
		EP 0121345 A	10-10-1984
		GB 2136123 A,B	12-09-1984
		JP 59200961 A	14-11-1984
		JP 59196462 A	07-11-1984
DE 3715961 A	24-11-1988	NONE	
US 3802272 A	09-04-1974	BE 810052 A	23-07-1974
		CA 990532 A	08-06-1976
		DE 2403188 A	01-08-1974
		FR 2214886 A	19-08-1974
		GB 1450262 A	22-09-1976
		IT 1002739 B	20-05-1976
		JP 49106889 A	09-10-1974
		NL 7400918 A	26-07-1974
FR 2160193 A	22-06-1973	CA 966332 A	22-04-1975
		CH 558016 A	15-01-1975
		DE 2253376 A	17-05-1973
		GB 1372494 A	30-10-1974
		IT 966466 B	11-02-1974
		JP 48059896 A	22-08-1973
		JP 54016237 B	20-06-1979
		US 3801280 A	02-04-1974

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05980

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 G01N33/15

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 856 909 A (MEHTA GUNVANT N ET AL) 15. August 1989 (1989-08-15)	1-3
A	Spalte 4, Zeile 37 -Spalte 6, Zeile 40; Abbildungen	4-7
A	GB 2 136 123 A (NOORMOHAMMADI AKBAR;BECKETT ARNOLD HEYWORTH; GREEVES GRAHAME KENNETH;) 12. September 1984 (1984-09-12) Seite 1, Zeile 45 -Seite 2, Zeile 44; Abbildungen	1-7
A	US 5 011 662 A (NOORMOHAMMADI AKBAR ET AL) 30. April 1991 (1991-04-30) Spalte 2, Zeile 24 -Spalte 4, Zeile 31; Abbildungen	1-7
	--- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. Februar 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

08/02/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Bosma, R

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05980

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 37 15 961 A (PHARMA TEST APPARATEBAU GMBH) 24. November 1988 (1988-11-24) das ganze Dokument ---	1-7
A	US 3 802 272 A (BISCHOFF D ET AL) 9. April 1974 (1974-04-09) Spalte 1, Zeile 44 -Spalte 6, Zeile 35; Abbildungen ---	1-7
A	FR 2 160 193 A (THE UPJOHN COMPANY) 22. Juni 1973 (1973-06-22) das ganze Dokument -----	1-6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05980

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 4856909	A	15-08-1989	KEINE		
GB 2136123	A	12-09-1984	AT	40748 T	15-02-1989
			EP	0121345 A	10-10-1984
			JP	59200961 A	14-11-1984
			JP	59196462 A	07-11-1984
			US	5011662 A	30-04-1991
US 5011662	A	30-04-1991	AT	40748 T	15-02-1989
			EP	0121345 A	10-10-1984
			GB	2136123 A,B	12-09-1984
			JP	59200961 A	14-11-1984
			JP	59196462 A	07-11-1984
DE 3715961	A	24-11-1988	KEINE		
US 3802272	A	09-04-1974	BE	810052 A	23-07-1974
			CA	990532 A	08-06-1976
			DE	2403188 A	01-08-1974
			FR	2214886 A	19-08-1974
			GB	1450262 A	22-09-1976
			IT	1002739 B	20-05-1976
			JP	49106889 A	09-10-1974
			NL	7400918 A	26-07-1974
FR 2160193	A	22-06-1973	CA	966332 A	22-04-1975
			CH	558016 A	15-01-1975
			DE	2253376 A	17-05-1973
			GB	1372494 A	30-10-1974
			IT	966466 B	11-02-1974
			JP	48059896 A	22-08-1973
			JP	54016237 B	20-06-1979
			US	3801280 A	02-04-1974